

РОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ БЛОКОВ В ЭВОЛЮЦИИ ПРОЦЕССОВ ЭКЗОТРОФИИ У ПОЗВОНОЧНЫХ (НА ПРИМЕРЕ РЫБ И МЛЕКОПИТАЮЩИХ)

© В. В. Кузьмина

Институт биологии внутренних вод им. И. Д. Папанина РАН, п. Борок Ярославской обл., Россия
E-mail: vkuzmina@ibiw.yaroslavl.ru

Приведены данные о наличии у рыб и млекопитающих идентичных элементарных, или универсальных функциональных блоков (ФБ) — молекул и надмолекулярных комплексов, обеспечивающих процессы экзотрофии. Особое внимание уделено ФБ, участвующим в регуляции пищевого поведения, пищеварения и транспорта нутриентов. При описании ФБ, реализующих симбионтное пищеварение и индуцированный аутолиз, анализируются данные, касающиеся ферментов бактерий и беспозвоночных. Предполагается, что структурное и функциональное сходство ФБ у различных организмов, поддерживающее существование трофических сетей, базируется на необходимости выполнять сходные функции, что привело к выработке сходных механизмов адаптации ФБ у организмов, далеко отстоящих друг от друга по филогенетической лестнице (бактерий, беспозвоночных, рыб и млекопитающих).

Ключевые слова: эволюция, функциональные блоки, экзотрофия, рыбы, млекопитающие, бактерии, беспозвоночные.

В 2016 году исполнилось 90 лет со дня рождения А. М. Уголева — выдающегося ученого, открывшего мембранное пищеварение, описавшего симбионтное пищеварение и механизм индуцированного аутолиза, а также предложившего теорию адекватного питания, оказавших революционное влияние на развитие гастроэнтерологии [1,2]. Вместе с тем вклад А. М. Уголева в развитие теоретической гастроэнтерологии и биологии не ограничился этими открытиями. Одним из важных направлений его деятельности была разработка концепции элементарных, или универсальных функциональных блоков, позволившая представить эволюцию, как результат рекомбинации и транспозиции различных элементарных функциональных блоков, близких или идентичных у организмов, стоящих на разных уровнях эволюционной лестницы [1, 3]. Согласно этой концепции, элементарные, или универсальные функциональные блоки, представляют собой молекулы и надмолекулярные комплексы, способные выполнять элементарную функцию или функции. Принято выделять следующие типы ФБ: 1) трансформационные — ферменты, реализующие гидролитические функции, 2) транспортные — насосы, каналы, мобильные переносчики и другие, 3) сократительные, 4) рецепторные, 5) энергизирующие, 6) сигнальные — гормоны, нейротрансмиттеры и медиаторы, 7) комбинированные блоки высшего порядка. Общебиологические и клинические аспекты ФБ наиболее подробно исследованы на примере ФБ, обеспечивающих процессы экзотрофии [1, 4].

Как известно, экзотрофия — совокупность процессов, обеспечивающих поиск, поглощение и начальные этапы ассимиляции пищи и включающих три основных этапа: питание, пищеварение и всасывание. Для анализа роли ФБ в эволюции процессов экзотрофии наиболее важно сопоставление характеристик трансформационных, транспортных, рецепторных и сигнальных ФБ у позвоночных, возникших в разные периоды эволюции биосферы. Сопоставление механизмов усвоения нутриентов и регуляции процессов экзотрофии свидетельствует об их принципиальном сходстве у рыб, предки которых появились в раннем Кембрии, и млекопитающих, появившихся в Триасе, соответственно 530 и 230 млн лет тому назад. При этом в процессах пищеварения всех позвоночных участвуют ФБ бактерий, возникших в Архее 3.8 млрд лет тому назад [5].

Начальным этапом процесса экзотрофии является поиск пищи, реализуемый при участии сенсорных систем — зрения, слуха, обоняния, вкуса, сейсмо-сенсорной системы, общего химического чувства и электро-рецепции. Сопоставление структурно-функциональной организации сенсорных систем, связанных с обеспечением поиска и поглощения объектов питания у рыб и млекопитающих (зрительный анализатор, обонятельная, вкусовая и слуховая системы), свидетельствует о значительной близости структурной организации и функциональных характеристик ФБ на фоне целого ряда анатомических различий. Однако для рыб характерна меньшая специализация и более широкая локализация некоторых ФБ по сравнению с млекопи-

тающими, а также наличие ФБ, обеспечивающих электрорецепцию, наружную вкусовую чувствительность и общее химическое чувство, утраченных в процессе эволюции [6].

ФБ, участвующие в регуляции пищевого поведения

Потребление пищи у всех позвоночных включает ряд сложных поведенческих актов, контролирующихся различными системами мозга. Несмотря на существование значительных различий в структурной организации эндокринной, центральной и периферической нервной системы у рыб и млекопитающих, у тех и других присутствуют ФБ — сигнальные молекулы и рецепторы, участвующие в анализе информации, поступающей из внешней и внутренней среды, интеграция которых осуществляется при участии гипоталамо-гипофизарной портальной системы. У всех позвоночных питание регулируется стимулирующими (орексигенными) или ингибирующими (анорексигенными) эндокринными факторами, которые действуют на пищевые центры головного мозга при участии центральной и периферической нервной системы, а также периферических органов, таких как желудочно-кишечный тракт, поджелудочная железа, печень и жировая ткань [6—8]. Нейросекреторные клетки гипоталамуса синтезируют пептиды, способные стимулировать (либерины, или рилизинг-гормоны) или ингибировать (статины) синтез гормонов аденогипофиза. Кроме того, в гипоталамусе вырабатываются эндорфины и энкефалины, способные модифицировать нейро-гормональные эффекты [7, 9].

Важно отметить, что в регуляции пищевого поведения рыб участвует большинство выявленных у млекопитающих нейротрансмиттеров и нейропептидов [6, 8, 10, 11]. В многочисленных работах получены как прямые доказательства наличия у рыб тех или иных ФБ, так и косвенные доказательства их влияния на пищевое поведение рыб.

Нейротрансмиттеры и нейропептиды, стимулирующие питание. Одним из наиболее сильных аппетит-стимулирующих нейропептидов является нейропептид Y, который синтезируется во многих отделах мозга, но в особенно больших количествах — в аркуатном ядре гипоталамуса млекопитающих. Введение экзогенного нейропептида Y, как правило, стойко стимулирует питание у позвоночных и снижает термогенез, а пищевая депривация вызывает увеличение экспрессии мРНК нейропептида Y в гипоталамусе [9]. Нейропептид Y обнаружен в нейроэндокринных центрах мозга и центрах питания у разных видов костистых рыб [12—14]. При исследовании карася *Carassius auratus* [15] и атлантической трески *Gadus morhua* [16] в переднем мозге установлен высокий уровень мРНК нейропептида Y, варьирующий в зависимости от приема пищи. При голодании у чавычи *Oncorhynchus tshawytscha* и серебряного карася обнаружено увеличение экспрессии мРНК нейропептида Y в гипоталамусе [12].

Орексины А и В увеличивают не только потребление пищи, но и скорость локомоторных реакций мле-

копитающих [17]. При этом орексины не только идентифицированы у нескольких видов рыб, в том числе пещерной рыбы *Astyanax fasciatus mexicanus* [18], но и доказано увеличение под их воздействием потребления пищи [8, 19]. Интрацеребровентрикулярное введение орексинов А и В вызывает значительное увеличение аппетита у рыб. На примере данио *Danio rerio* установлено, что долговременная пищевая депривация провоцирует значительное увеличение в мозге уровня мРНК преорексинов [20]. Эти факты свидетельствуют как об участии орексинов в регуляции пищевого поведения и потребления пищи, так и о наличии соответствующих рецепторов.

Подобно орексигенному фактору у рыб, как и у млекопитающих, действует апелин. При этом у карася и периферические, и центральные инъекции апелина вызывают увеличение потребления пищи, а также увеличение уровня мРНК апелина в гипоталамусе и переднем мозге, причем в большем количестве у голодных рыб, чем у сытых [19, 21]. Также есть сведения о том, что у серебряного карася центрально введенный β-эндорфин стимулирует потребление пищи [22], а μ-опиоидные рецепторы линия *Tinca tinca* включены в индуцированное β-эндорфином питание рыб [23].

Нейротрансмиттеры и нейропептиды, ингибирующие питание. Ингибируют потребление пищи такие ФБ, как холецистокинин (ХЦК), серотонин (5-НТ), бомбезин и бомбезиноподобные олигопептиды, дофамин, кортиколиберин, тиролиберин, соматостатин, нейротензин, вазоактивный кишечный пептид, вазопрессин, окситоцин, ангиотензин, субстанция Р, гистамин, α-меланоцитстимулирующий гормон, пептид YY, тиреотропный гормон, глюкагоноподобный пептид-1, глюкагон, адреномедуллин, анорексин, тиреотропин-рилизинг гормон и интерлейкин-1 [11, 24]. Также доказано анорексигенное действие кокаин- и амфетамин-регулируемого транскрипта (CART) — пептида, первоначально выделенного из головного мозга крыс [25].

В ЦНС млекопитающих среди регуляторных пептидов наиболее обильно представлен ХЦК [26]. Наибольшая концентрация ХЦК и его рецепторов отмечена в коре головного мозга, обонятельной луковице, хвостом ядре, гиппокампе, гипоталамусе, мозжечке и спинном мозге [26, 27]. Высокая концентрация ХЦК-8 выявлена в гипоталамусе [28]. Также в мозге обнаружены рецепторы ХЦК [29]. При изучении разных видов млекопитающих установлено значительное торможение потребления пищи вскоре после введения ХЦК [7].

У разных видов рыб бомбезин, ХЦК, 5-НТ и кортиколиберин также уменьшают потребление пищи [30—35]. Наиболее подробно исследован ХЦК, локализованный в области мозга, представляющий у рыб пищевой центр, а также в области, включенной в нейроэндокринную регуляцию функций гипофиза [19, 30, 35, 36]. Показано, что центральная инъекция холецистокинина вызывают не только насыщение, но и изменение уровня гормона роста в сыворотке крови серебряного карася, сходное с возникающим при нормальном приеме пищи [35]. Активная экспрессия гена ХЦК обнаружена в разных областях мозга серебряного карася, в том числе в обонятельных луковицах, переднем

мозге и преоптической области, гипоталамусе, оптическом тектуме-таламусе и задних регионах мозга. Наиболее высокий уровень отмечен в гипоталамусе [36]. При исследовании желтохвоста *Seriola quinqueradiata* чрезвычайно высокие уровни мРНК ХЦК были выявлены в головном мозге. При этом уровень мРНК пептида Y, напротив, был низким. После голодания уровень мРНК ХЦК снижается, пептида Y — увеличивается (Murashita et al., 2006). У атлантического лосося *Salmo salar* были получены полноразмерные кДНК, кодирующие две изоформы ХЦК. Оба типа ХЦК активно экспрессируются в головном мозге.

Значительно снижает потребление рыбами пищи интрацеребровентрикулярное введение 5-НТ [33]. При этом голодание в течение трех недель значительно уменьшает количество 5-НТ в различных областях мозга, особенно в гипоталамусе и теленцефалоне радужной форели *Oncorhynchus mykiss*. Уровень метаболитов 5-НТ, а также метаболитов дофамина при этом не изменяется [37]. Центральная стимуляция D₁- и D₂-дофаминергических рецепторов угнетает потребление пищи у серебряного карася [38]. Этот же эффект на потребление пищи у рыб оказывает кортиколиберин [32]. При этом голодание вызывает уменьшение в гипоталамусе серебряного карася уровня норадреналина и дофамина, а также увеличение уровня метаболитов норадреналина. Кроме того, есть сведения, что лептин [39], будучи периферическим регулятором питания, подобно гормонам млекопитающих [40], способен значительно снижать потребление пищи.

Недавно доказано, что в регуляцию потребления пищи позвоночных включены два фермента — тирозингидроксилаза и mTOR. Тирозингидроксилаза — фермент, катализирующий превращение L-тирозина в L DOPA (L-дигидроксифенилаланин) и лимитирующий скорость синтеза катехоламина, вызывающая у мышей гипофагию [41]. mTOR — серин-треониновая протеинкиназа, являющаяся составной частью PI3K/AKT/mTOR внутриклеточного сигнального пути, который регулирует питание клеток и их энергетический статус. При исследовании грызунов показано, что активность mTOR в нейронах аркуатного ядра уменьшается у голодных особей и увеличивается после их кормления [42]. Есть сведения об увеличении экспрессии мРНК тирозингидроксилазы у голодающей пещерной рыбы *Astyanax fasciatus mexicanus* [18], а также о влиянии экспрессии тирозингидроксилазы и mTOR на эффекты ХЦК, арелина, орексина и грелина у рыб этого вида [19]). Также получены доказательства участия в качестве анорексигенного фактора у рыб, в том числе карася, данио-рерио и канального сомика *Ictalurus punctatus* CART — кокаин- и амфетамин-регулируемого транскрипта [обзор: 6].

ФБ, участвующие в реализации пищеварения и транспорта нутриентов

У всех позвоночных близки закономерности пищеварения, включающие 5 типов — полостное, мембранное, внутриклеточное и симбионтное пищеварение, а

также индуцированный аутолиз [1]. Вместе с тем до последнего времени сведения о гидролазах — ФБ, обеспечивающих деструкцию органических веществ, рассматривались лишь на уровне консументов. Важно отметить, что полостное и мембранное пищеварение у рыб и млекопитающих реализуют близкие по структуре и субстратной специфичности ферменты, синтезируемые слизистой оболочкой пищеварительного тракта и поджелудочной железой. В желудке белки гидролизуются аспартатными эндопептидазами, такими как пепсины А (КФ 3.4.23.1) и В (КФ 3.4.23.2), а также гастрексин (КФ 3.4.23.3), в кишечнике — сериновыми эндопептидазами, такими как трипсин (КФ 3.4.21.4), химотрипсин (КФ 3.4.21.1), а также пептидазами (КФ 3.4.11—17). Гидролиз углеводов осуществляют α-амилаза (КФ 3.2.1.1), γ-амилаза (КФ 3.2.1.3), мальтаза (КФ 3.2.1.20), изомальтаза (КФ 3.2.1.10) и сахараза (КФ 3.2.1.48). Начальные этапы гидролиза липидов реализует липаза (КФ 3.1.1.3), заключительные — эстеразы (КФ 3.1.1.1), эфиры фосфорной кислоты — щелочная фосфатаза (КФ 3.1.3.1). Для некоторых специализированных видов позвоночных характерно наличие хитиназы (КФ 3.2.1.14). Внутриклеточное пищеварение осуществляется при участии идентичных ферментов цитозоля (КФ 3.4.11—17) и лизосом (КФ 3.4.18—23), в которых разрушаются все типы химических связей [6, 43—45].

Анализ обширной литературы свидетельствует о том, что видовые различия в уровне активности одноименных гидролаз и их характеристик у рыб и у млекопитающих обусловлены как разным количеством идентичных ФБ, так и адаптивным изменением свойств одних и тех же ФБ. Хорошо документированы нутритивные адаптации протеиназ и гликозидаз к составу пищи: у плотоядных животных выше активность протеиназ, у растительноядных — гликозидаз. Наиболее яркие примеры адаптаций к температурным условиям функционирования получены при сопоставлении характеристик ФБ рыб, питающихся в разном диапазоне температур. Так, температурный оптимум α-амилазы у бореальных рыб, питающихся на протяжении всего годового цикла, находится при 30 °С, у рыб, не питающихся в зимний период, — 40 °С. При этом относительная активность в зоне низких температур у первых колеблется в пределах 70—80 %, у вторых — не превышает 15 % максимальной активности. Близкие значения относительной активности в зоне низких температур выявлены и при исследовании протеиназ. Также значительно различаются величины энергии активации ($E_{\text{акт}}$) процесса гидролиза белков и углеводов у тех и других. У рыб, питающихся при низкой температуре, значения $E_{\text{акт}}$ не превышают 2—3 ккал/моль, у рыб, неспособных питаться в зимний период, величины $E_{\text{акт}}$, как правило, выше в 5 раз [44].

Если ФБ, синтезируемые пищеварительной системой позвоночных, появлялись в период от Кембрия до Триаса, то ФБ, осуществляющие индуцированный аутолиз и симбионтное пищеварение, возникли значительно раньше. Это связано с тем, что присутствующие в различных тканях потенциальных жертв лизосомальные гидролазы, особенно у беспозвоночных, и